

VU Research Portal

Genen en omgeving beide belangrijk bij psychisch lijden

Abdellaoui, A.; Treur, J. L.; Nivard, M. G.; Smit, D. J.A.; Veul, L.; Vermeulen, J. M.; Peyrot, W.; Penninx, B. W.J.H.; Boomsma, D. I.; van Den Brink, W.; Denys, D.; Verweij, K. J.H.

published in

Tijdschrift voor Psychiatrie
2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

document license

Article 25fa Dutch Copyright Act

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Abdellaoui, A., Treur, J. L., Nivard, M. G., Smit, D. J. A., Veul, L., Vermeulen, J. M., Peyrot, W., Penninx, B. W. J. H., Boomsma, D. I., van Den Brink, W., Denys, D., & Verweij, K. J. H. (2020). Genen en omgeving beide belangrijk bij psychisch lijden. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 62(10), 835-838.
<https://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/557/articles/12336>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Genen en omgeving beide belangrijk bij psychisch lijden

A. ABDELLAOUI, J.L. TREUR, M.G. NIVARD, D.J.A. SMIT, L. VEUL, J.M. VERMEULEN,
W. PEYROT, B.W.J.H. PENNINX, D.I. BOOMSMA, W. VAN DEN BRINK, D. DENYS,
K.J.H. VERWEIJ



Al sinds het begin van de 19e eeuw meandert de psychiatrie tussen biologische, psychologische en sociale invalshoeken. Soms neemt één paradigma de overhand om later weer te verdwijnen en plaats te maken voor een ander, maar altijd zijn verschillende perspectieven noodzakelijk. Als reactie op de weinig effectieve biologische interventies in de psychiatrie aan het begin van de vorige eeuw volgde een lange periode waarin omgevingsfactoren voor het ontstaan van psychiatrische stoornissen centraal stonden (Abbot 2019). Gedreven door empirische bevindingen is sinds de jaren 80-90 ruimte ontstaan voor zowel biologische als psychosociale invalshoeken in de behandelingen en diagnostiek.

Met een recent interview (Nieuws BV 2020) door hoogleraar Psychiatrie Jim van Os lijkt deze periode afgesloten en lijken we een stap terug te moeten doen naar louter psychosociale verklaringen en behandelingen. In het persbericht van UMC Utrecht (2020), getiteld: 'Genen niet belangrijk bij psychisch lijden', naar aanleiding van een artikel van Marsman e.a. (2020), stelt Van Os – volgenssonsten onrechte – dat hij en zijn collega's hebben aangetoond dat de bijdrage van genen aan het ontstaan van ernstig psychisch lijden – zoals autisme, schizofrenie, of depressie – te verwaarlozen is en dat omgevingsfactoren de voornaamste rol spelen.

In dit artikel schetsen wij een genuanceerder beeld over de rol van genetica in psychiatrie en bespreken we de belangrijkste foutieve aannames en interpretaties uit de genoemde studie en het begeleidend persbericht.

Nature én nurture in de psychiatrie

Een erfelijke grondslag in de psychiatrische aandoeningen hoeft niet te leiden tot genetisch defaitisme; deze kan ons ook de weg wijzen naar nieuwe en betere diagnoses en behandelingen. Daarnaast kan een gebrek aan kennis over genetische invloeden ook stigmatiserend werken. In een periode waar men voornamelijk de oorzaak zocht bij de omgeving, tussen de jaren 40 en 70, werd gedacht dat autisme ontstond als kinderen zich niet veilig hechtten met in het bijzonder de moeder. Door deze 'koelkast-

moeder-theorie' werden moeders lang beschuldigd van het veroorzaken van autisme door koud en afstandelijk gedrag, terwijl bij autisme een flinke genetische component meespeelt. Onderzoek naar welke genen dit precies zijn, kan helpen met uitzoeken welke processen er verstoord worden en dat zou op zijn beurt kunnen helpen bij het aanwijzen van omgevingsfactoren die die processen zouden kunnen helpen verbeteren. Daarnaast kunnen geschatte genetische effecten ingezet worden in studies die causale verbanden in kaart brengen (Smith & Ebrahim 2003). Dit gebeurde onlangs al voor roken en bipolaire stoornis (Vermeulen e.a. 2019) en voor cannabis en schizofrenie (Pasma e.a. 2018). Voor niet-genetische epidemiologische studies is het in kaart brengen van causale verbanden nog altijd heel lastig.

Decennia van tweeling-, adoptie- en familieonderzoek hebben aangetoond dat genetische verschillen tussen mensen (afgeleid uit familierelaties) sterk samenhangen met verschillen in kwetsbaarheid voor psychiatrische ziektebeelden (Polderman e.a. 2015). Deze studies laten zien dat genetische verschillen ongeveer 80% van de individuele verschillen in autisme en schizofrenie verklaren en zo'n 40% van die in depressie (Sullivan & Geschwind 2019).

Het afgelopen decennium is geprobeerd de specifieke genetische varianten in kaart te brengen door bij grote groepen mensen het DNA op moleculair niveau af te lezen. Hieruit bleek dat complexe ziektebeelden beïnvloed worden door veel genetische varianten die individueel een minimaal effect hebben, maar bij elkaar opgeteld een aanzienlijk percentage van de verschillen tussen mensen verklaren. Onderzoek op basis van meer dan 50.000 personen toont aan dat 17 tot 29% van de variabiliteit in autisme, ADHD, depressie, bipolaire stoornis en schizofrenie in de bevolking toe te schrijven is aan veelvoorkomende genetische varianten met elk een klein effect, en een nog nader te bepalen deel aan zeldzamere genetische mutaties met een groter effect (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014).

Omdat het gaat om (tien)duizenden kleine effecten zijn erg grote studies nodig om de individuele effecten met de nodige precisie te schatten. Naarmate deze studies groter werden, groeide ook verklaarde variabiliteit. De verwachting is dat de grootte van studies waarin deze genetische effecten worden geschat in de komende tijd door blijft groeien en daarmee ook de voorspellende waarde van genetisch materiaal.

Misleidende presentatie van onderzoeksresultaten

In hun onderzoek maakten Marsman e.a. (2020) gebruik van zogenaamde ‘polygenetische risicoscores’ (PRS’en) als maat voor genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie. Deze bestaan uit de som van een groot aantal kleine genetische effecten. PRS’en worden berekend door het aantal risicoallelen dat een persoon draagt te vermenigvuldigen met het geschatte effect van de allelen (effecten die geschat zijn in een externe studie), en vervolgens worden al deze effecten over alle verschillende genetische varianten bij elkaar opgeteld (zie **FIGUUR 1**).

Als we de effecten van alle genetische varianten perfect zouden kunnen schatten, dan zouden PRS’en ongeveer evenveel individuele verschillen verklaren als de totale erfelijkheid, maar zo ver zijn we nog lang niet. De huidige PRS’en verklaren maar een klein deel van de totale erfelijkheid, omdat de huidige schattingen van genetische effecten nog relatief veel ruis bevatten. Een PRS is dus niet bedoeld om te schatten ‘hoe erfelijk’ een aandoening is. In het gepubliceerde artikel zijn de auteurs voorzichtig genoeg om op te merken dat het gaat om de ‘huidig beschikbare’ scores, maar deze nuance is helaas verloren gegaan in het persbericht en in de daaropvolgende mediaberichten. Het feit dat deze maat een klein gedeelte van de genetische variatie verklaart, is geheel in de lijn der verwachting en is geen grond voor de conclusie dat genen er nauwelijks toe doen. De verwachting is dat naarmate schattingen van genetische effecten verbeteren, toekomstige PRS’en in voorspellende waarde blijven groeien zoals dat in het recente verleden ook is gebeurd.

De gebruikte PRS is ontwikkeld om schizofrenie te voorspellen en verklaarde 3% van de verschillen in een algemene mentale gezondheidsvragenlijst in de algemene bevolking die omschreven werd door Van Os als ‘ernstig psychisch lijden’. Deze PRS verklaart normaliter ongeveer 7% van de individuele verschillen in schizofrenie (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014), en het is niet gek dat dit percentage lager ligt voor andere vormen van psychisch lijden.

Een andere keuze die heeft geleid tot een onderschatting van de genetische invloed is dat de auteurs hun analyse hebben gecorrigeerd voor het voorkomen van psychisch lijden in de familie en bij ouders. De familiegeschiedenis

AUTEURS

ABDEL ABDELLAOUI, senior postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

JORIEN TREUR, senior postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

MICHEL G. NIVARD, universitair docent, Vrije Universiteit, Amsterdam, afd. Biologische Psychologie.

DIRK J.A. SMIT, senior onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

LAURA VEUL, onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC, en Vrije Universiteit, Amsterdam, afd. Biologische Psychologie, Nederlands Tweelingen Register.

JENTJEN M. VERMEULEN, arts in opleiding tot psychiater en postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

WOUTER PEYROT, psychiater en postdoctoraal onderzoeker, Amsterdam UMC & GGZ Ingeest, afd. Psychiatrie, Locatie VUMc.

BRENDA W.J.H. PENNINX, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, Amsterdam UMC, en GGZ Ingeest, afd. Psychiatrie, Locatie VUMc.

DORRET I. BOOMSMA, hoogleraar Biologische psychologie, Vrije Universiteit, Amsterdam, afd. Biologische Psychologie, Nederlands Tweelingen Register

WIM VAN DEN BRINK, emeritus hoogleraar Verslavingszorg, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

DAMIAAN DENYS, hoogleraar Psychiatrie, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

KARIN J.H. VERWEIJ, bijzonder hoogleraar Genetica in de psychiatrie, Amsterdam UMC, afd. Psychiatrie, Locatie AMC.

CORRESPONDENTIEADRES

Abdel Abdellaoui en Karin J.H. Verweij.

E-mail: a.abdellaoui@amsterdamumc.nl; karin.verweij@amsterdamumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

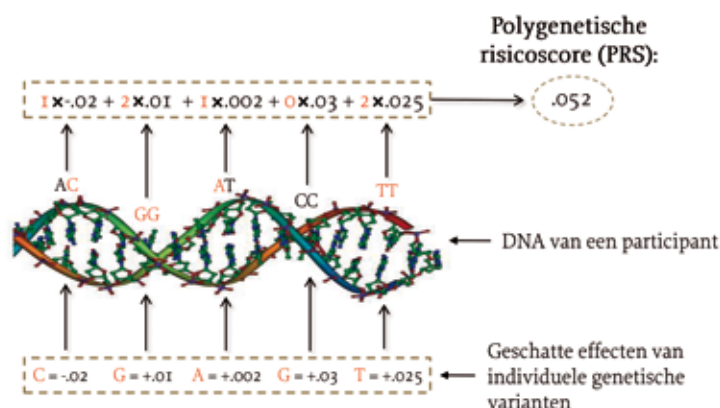
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-9-2020.

TITLE IN ENGLISH

Genes and environment both important in psychological suffering

van psychische stoornissen hangt sterk samen met genen die binnen een familie worden gedeeld. Corrigeren voor familiehistorie is daarmee een garantie voor het verlagen van de genetische effecten in de onderzoeksresultaten. In het persbericht trok men de conclusie: ‘Omgevingsfacto-

FIGUUR 1 Illustratie van het verband tussen geschatte effecten van individuele genetische varianten en polygenetische risicoscore



ren spelen een veel grotere rol. Met name sociale frustratie en jeugdtrauma's vergroten het risico op ernstig psychisch lijden'. Het is belangrijk dat men zich realiseert dat sociaal-economische status, (jeugd)trauma's, en sociale frustratie zelf ook een substantiële erfelijke component hebben (Trzaskowski e.a. 2014; Abdellaoui e.a. 2019; Dalvie e.a. 2020), deels ook omdat genen een relatie kunnen hebben met de omgeving waaraan iemand wordt blootgesteld (Abdellaoui e.a. 2019). Door de generaties heen verweven genetische en omgevingsinvloeden zich; dit is waarom gedragsgenetici niet spreken van nurture of nature, maar van nurture én nature.

Ten slotte wordt gesuggereerd dat het bestaan van een grote genetische component patiënten alle hoop en perspectief zou ontnemen. Hoewel dit in sommige gevallen door ongelukkige communicatie zo kan overkomen (zoals pijnlijk duidelijk wordt in het genoemde radio-interview, waar men behalve Van Os ook een ouder interviewde die een kind verloren was hierdoor), doet deze mening de psychiatrische zorg echt te kort. Wij willen dan ook benadrukken dat het wel degelijk mogelijk is om een duurzame patiëntrelatie op te bouwen en perspectief en hoop te bieden daarbij, zelfs bij een aandoening met een erfelijkheid van 80%.

Conclusie

De boodschap dat genen niet of nauwelijks een rol spelen bij psychisch lijden is onterecht. Zoals vaker gebeurt, besteedde men in het wetenschappelijk artikel daar wel kort aandacht aan, maar verdween deze nuance in het begeleidende persbericht en in de media geheel uit beeld. Tegenover deze studie staan studies van formaat die op basis van grote representatieve cohorten en meerdere onafhankelijk methodologieën wel vaststellen dat psychisch lijden een erfelijke component heeft. De wetenschap gaat vooruit door geïntegreerde kennis en is niet

gebaat bij een eenzijdig focus op een enkel (eigen) artikel. We realiseren ons ook dat bij de uitleg van complexe wetenschappelijke onderzoeken aan de media en het algemeen publiek, (noodzakelijkerwijs) bepaalde nuances en complexiteiten achterwege gelaten worden; echter, om misverstanden te voorkomen, is het hierbij van belang om geen foutieve interpretaties en conclusies over te brengen. In dit geval doet de boodschap uit het persbericht en de media-optredens het veld van de psychiatrische genetica tekort en geeft een verkeerde weerspiegeling van de verschillende factoren die een rol spelen bij de ontwikkeling van psychisch lijden.

LITERATUUR

- Abbot A. The sorrows of psychiatry. *Nature* 2019; doi: 10.1038/d41586-019-01170-1.
- Abdellaoui A, Hugh-Jones D, Yengo L, Kemper KE, Nivard MG, Veul L, e.a. Genetic correlates of social stratification in Great Britain. *Nat Hum Behav* 2019; 3: 1332-42.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, e.a. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2014; 45: 984-94.
- Dalvie S, Maihofer AX, Coleman JRI, Bradley B, Breen G, Brick LA, e.a. Genomic influences on self-reported childhood maltreatment. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 38.
- De Nieuws BV. Omgevingsfactoren belangrijker dan genen bij psychisch lijden. 24 juli 2020. <https://www.nporadio1.nl/de-nieuws-bv/onderwerpen/62275-2020-07-24-omgevingsfactoren-belangrijker-dan-genen-bij-psychisch-lijden>
- Marsman A, Pries LK, ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Bak M, e.a. Do current measures of polygenic risk for mental disorders contribute to population variance in mental health? *Schizophr Bull* 2020; doi: 10.1093/schbul/sbaa086.

- Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, e.a. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nat Neurosci* 2018; 21: 1161-70.
- Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, e.a. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics* 2015; 47: 702-9.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7.
- Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiology* 2003; 32: 1-22.
- Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell* 2019; 177: 162-83.
- Trzaskowski M, Harlaar N, Arden R, Krapohl E, Rimfeld K, McMillan A, e.a. Genetic influence on family socioeconomic status and children's intelligence. *Intelligence* 2014; 42: 83-8.
- UMC Utrecht. Genen niet belangrijk bij psychisch lijden. UMC Utrecht 2020. <https://www.umcutrecht.nl/nieuws/genen-niet-belangrijk-bij-psychisch-lijden>
- Vermeulen J, Wootton RE, Treur JL, Sallis HM, Jones HJ, Zammit S, e.a. Smoking and the risk for bipolar disorder: evidence from a bidirectional Mendelian randomisation study. *Br J Psychiatry* 2019; doi:10.1192/bjp.2019.202.